

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :</b>  <b>A61K 31/00</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/15202</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 23. März 2000 (23.03.00)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/CH99/00409 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 3. September 1999 (03.09.99)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 98117114.3      10. September 1998 (10.09.98)    EP 99104466.0      5. März 1999 (05.03.99)      EP  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> IPR-INSTITUTE FOR PHARMACEUTICAL RE- SEARCH AG [CH/CH]; Lörracherstrasse 50, CH-4125 Riehen (CH).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> MEYER, Hans [CH/CH]; Bäumlweg 18, CH-4125 Riehen (CH). WASMER, Her- mann [CH/CH]; Störklingasse 60, CH-4125 Riehen (CH).  <b>(74) Anwalt:</b> GOTH, Helmut; Erlensträsschen 63, CH-4125 Riehen (CH).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu          veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
<b>(54) Title:</b> TOPICAL APPLICATION PRODUCTS  <b>(54) Bezeichnung:</b> TOPISCH ANWENDBARE MITTEL  <b>(57) Abstract</b>  The invention relates to water-free topical application products for the treatment of nail diseases and nail care, containing one or more C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -alkyl esters of lactic acid, malic acid, tartaric acid or citric acid as carriers in addition to one or more active substances and optionally physiologically compatible adjuvants. The products disclosed in the invention are also suitable for the treatment of mycotic infections of the hooves, paws and claws of pets and domestic animals in veterinary medicine.  <b>(57) Zusammenfassung</b>  Es werden wasserfreie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege beschrieben, die neben einer oder mehrerer Wirksubstanzen, einen oder mehrere C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Die erfindungsgemässen Mittel sind auch in der Veterinärmedizin zur Behandlung von Pilzinfektionen der Hufe, Klauen und Krallen von Haus- und Nutztieren geeignet.		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

## Beschreibung

### Topisch anwendbare Mittel

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft wasserfreie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege, die eine oder mehrere Wirksubstanzen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Die Erfindung betrifft ebenfalls  
10 ein Verfahren zur Herstellung dieser Mittel und ihre Verwendung.

- Die direkte topische Behandlung von Nagelerkrankungen und die Nagelpflege verlaufen praktisch nebenwirkungsfrei, sind sehr einfach durchzuführen und verursachen nur geringe Kosten. Das wesentliche Problem der direkten  
15 topischen Anwendung von Nagelzubereitungen besteht jedoch darin, die Wirkstoffe, einschliesslich Nähr- und Aufbaustoffe, in ausreichender Menge durch den Nagel hindurch in die tiefer gelegenen Gewebeschichten und in die Nagelwurzel zu bringen und die dort vorhandenen Erreger vollständig abzutöten respektive den Nagel mit Nähr- und Aufbaustoffen zu versorgen. Mit  
20 herkömmlichen Mitteln gelingt es zwar, die Symptome durch direkte topische Behandlung zum Abklingen zu bringen, sie treten jedoch nach Abbruch der Behandlung in den meisten Fällen wieder auf.

- Es wurde bereits vorgeschlagen, den Behandlungserfolg bei der direkten  
25 topischen Anwendung von Wirkstoffen dadurch zu verbessern, dass man die Wirkstoffe zusammen mit einem sogenannten Carrier, d. h. einer Substanz, die neben einem guten Lösungsvermögen für den Wirkstoff auch ein gutes Penetrationsvermögen durch die Nagelsubstanz und die Fähigkeit besitzt, die Wirksubstanz durch das Nagelgewebe zu transportieren, zur Anwendung  
30 brachte. So werden beispielsweise in der EP-A-0 503 988 Arzneimittel zur Behandlung von Onychomykosen beschrieben, die neben einer antimykotischen Wirksubstanz und einem wässrigen Medium, in dem das Antimykotikum wenigstens teilweise löslich ist, mindestens eine hydrophile, die

Penetration des Antimykotikums durch den Nagel fördernde Substanz  
enthalten. Als penetrationsfördernde Substanz wird neben einer grossen Zahl  
von Verbindungen auch Milchsäureethylester genannt. Das in EP-A-0 503 988  
beschriebene Formulierungsprinzip ist wegen der für die Wirksubstanz  
5 postulierten partiellen Wasserlöslichkeit nur für eine beschränkte Zahl von  
Wirksubstanzen anwendbar. Ausserdem können nach diesem Prinzip wegen  
des Wassergehaltes der Formulierungen bei Verwendung von  
hydrolysierbaren Verbindungen als penetrationsfördernde Substanzen, wie  
Milchsäureethylester, keine stabilen Formulierungen hergestellt werden, da  
10 sich solche Verbindungen während der Lagerzeit durch Hydrolyse zersetzen.

Es gibt bisher kein zufriedenstellendes Mittel zur topischen Behandlung von  
Nagelerkrankungen oder zur topischen Nagelpflege, das einen Carrier enthält,  
der den Transport einer für einen dauerhaften Behandlungserfolg  
15 erforderlichen Menge an Wirksubstanz durch den Nagel in das darunter  
liegende Nagelbett und zur Nagelwurzel (Matrix) gewährleistet.

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die im Zusammenhang  
mit der topischen Behandlung von Nagelerkrankungen und der topischen  
20 Nagelpflege bestehenden Probleme zu lösen und pharmazeutische respektive  
kosmetische Mittel bereitzustellen, welche einen raschen und dauerhaften  
Behandlungserfolg ermöglichen.

Gemäss vorliegender Erfindung werden wasserfreie, topisch anwendbare Mittel  
25 zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege vorgeschlagen,  
die sich wie folgt zusammensetzen:

- a) eine oder mehrere Wirksubstanzen
- b) einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure,  
30 der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und
- c) gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.

Für die erfindungsgemässen wasserfreien, topisch anwendbaren Mittel  
kommen grundsätzlich alle Wirksubstanzen synthetischer und natürlicher

- 3 -

Herkunft in Betracht, die bei Nagel- und Periungual-Erkrankungen wirksam sind. Ferner kommen als Wirksubstanzen Nähr- und Aufbaustoffe in Betracht, die bei der Nagelpflege effektiv sind.

- 5 Geeignete Wirksubstanzen, die in den erfindungsgemässen Mitteln enthalten sein können, sind Antimykotika synthetischer und natürlicher Herkunft, Antibiotika, Antiseptika, Kortikosteroide, Nähr- und Aufbaustoffe sowie Kombinationen der genannten Wirksubstanzen. Spezielle Beispiele für solche Wirksubstanzen sind:
- 10 - Antimykotika und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B. (±)-cis-2,6-Dimethyl-4-[2-methyl-3-(*p*-tert-pentyl-phenyl)propyl]morpholin (Amorolfin), Amphotericin, 6-Cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridinon (Ciclopirox), Bis-phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2-(2,4-
- 15 Dichlorphenyl)-2-(4-chlorbenzyloxy)-ethyl]-imidazol (Econazol), 2,4-Difluor- $\alpha,\alpha$ -bis(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzylalkohol (Fluconazol), 5-Fluorcytosin (Flucytosin), 7-Chlor-trimethoxy-methylspiro-[benzofuran-cyclohexen]-dion (Griseofulvin), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,6-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), (±)-1-sec-Butyl-4-{4-[4-(4-{[(2R\*,4S\*)-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-
- 20 (1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}phenyl)-1-piperazinyl]phenyl}-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-on (Itraconazol), (±)-cis-1-Acetyl-4-{4-([2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy)phenyl}piperazin (Ketoconazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,4-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Miconazol), (E)-N-Cinnamyl-N-methyl-
- 25 1-naphthylmethylamin (Naftifin), Nystatin, (E)-N-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphthylmethylamin (Terbinafin), 1[2-{(2-Chlor-3-thienyl)methoxy}-2-(2,4-dichlorphenyl)ethyl]-1H-imidazol (Tioconazol), O-2-Naphthyl-N-methyl-N-(3-tolyl)-thiocarbamat (Tolnaftat),  $\alpha$ -(2,4-Difluorophenyl)-5-fluoro- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-
- 30 pyrimidinethanol (Voriconazol).

- Antimykotika natürlicher Herkunft, wie beispielsweise ätherische Öle und Pflanzenextrakte.

- Antibiotika und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B.  $\alpha$ -Amino-4-hydroxybenzylpenicillin (Amoxicillin), D-(-)- $\alpha$ -Aminobenzylpenicillin (Ampicillin), 3,3-Dimethyl-7-oxo-6-phenylacetamido-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]-heptan-2-carbonsäure (Benzylpenicillin), Benzylpenicillin-Benzathin, 3-Chloro-7-D(2-phenylglycinamido)-cephalosporansäure (Cefaclor), 7 $\beta$ -[D-2-Amino-(4-hydroxy-phenyl)-acetyl-amino]-3-methyl-cephalosporansäure (Cefadroxil), Aminophenyl-acetamido-methyl-cephalosporansäure (Cefalexin), D-(-)-threo-2-dichloracet-amido-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propandiol (Chloramphenicol), 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-3-chinolincarbonsäure (Ciprofloxacin), (Z)-(2R,5R)-3-(2-Hydroxyethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure (Clavulansäure), 7-Chlor-7-desoxy-lincomycin (Clindamycin), 6-Desoxy-5-hydroxytetracyclin (Doxycyclin), 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Enoxacin), Erythromycin, 3-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolyl-penicillin (Flucloxacillin), Kanamycin, Lincomycin, 7-Dimethylamino-6-desoxy-6-desmethylyltetracyclin (Minocyclin), 6-(2-ethoxy-1-naphthamido)-penicillin (Nafcillin), 1-Ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Nalidixinsäure), Neomycin, 1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-3-chinolincarboxylsäure (Norfloxacin), ( $\pm$ )-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperaziny)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure (Ofloxacin), 6-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolcarboxamido)penicillansäure (Oxacillin), 6-Phenoxyacetyl-amino-penicillansäure (Phenoxymethylpenicillin), 4-Dimethylamino-octahydro-pentahydroxy-1,11-dioxo-6-methyl-naphtacen-2-carbamid (Tetracyclin).

30

- Antiseptika, wie z.B. Alkylbenzyltrimethylammoniumchlorid (Benzalkoniumchlorid), N-Benzyl-N,N-dimethyl-2-{2-[p-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-

phenoxy]-ethoxy}-ethylammoniumhydroxid (Benzethoniumchlorid),  
Cetyltrimethylammoniumhydroxid (Cetrimoniumbromid), 1,1'-Hexamethylen-  
bis-[5-(p-chlorphenyl)-biguanid] (Chlorhexidin), N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dekamethylen-bis-(4-  
aminochinaldiniumhydroxid) (Dequaliniumchlorid), N-(4-Chlorphenyl)-N'-(3,4-  
dichlorphenyl)harnstoff (Triclocarban), 5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)phenol  
(Triclosan).

- Kortikosteroide und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B. 9 $\alpha$ -Chlor-16 $\beta$ -methylprednisolon (Beclomethason), 9-Fluor-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Betamethason), 21-Chlor-9-fluor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Clobetasol), 17,21-Dihydroxy-pregn-4-en-3,11,20-trion (Cortison), 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid), 9-Fluor-11 $\beta$ -17,21-trihydroxy-16 $\alpha$ -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (Dexamethason), 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -Dichloro-6 $\alpha$ -fluoro-21-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropylidendioxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Flucloronid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron (Fluocinolonacetonid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron-acetat (Fluocinonid), 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Fludroxycortid), 3-(2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-formyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxypregna-3,5-dien-20-on (Formocortal), 21-Chlor-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Halcinonid), 17 $\alpha$ -Hydroxycorticosteron (Hydrocortison), 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Methylprednisolon), 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Prednisolon), 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,11,20-trion (Prednison), 9-Fluor-16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon (Triamcinolon), Triamcinolon-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonid (Triamcinolonacetonid).

- Nähr- und Aufbaustoffe, wie z.B. 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin).

Gemäss vorliegender Erfindung bevorzugte Antimykotika sind Bis-phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,6-

dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), 2,4-Difluor- $\alpha,\alpha$ -bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzylalkohol (Fluconazol), ( $\pm$ )-1-sec-Butyl-4-{4-[4-(4-  
 5 {{{(2*R*\*,4*S*\*)-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}phenyl)-1-piperazinyl]phenyl}-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-on  
 (Itraconazol), ( $\pm$ )-cis-1-Acetyl-4-{4-([2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy)phenyl}piperazin (Ketoconazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,4-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Miconazol), (*E*)-*N*-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-*N*-methyl-1-naphthylmethylamin (Terbinafin),  $\alpha$ -(2,4-Difluorophenyl)-5-fluoro- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-  
 10 pyrimidinethanol (Voriconazol).

Gemäss vorliegender Erfindung besonders bevorzugte Antimykotika sind Bisphenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolylmethan (Clotrimazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,6-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), ( $\pm$ )-1-sec-Butyl-4-{4-[4-(4-  
 15 {{{(2*R*\*,4*S*\*)-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}phenyl)-1-piperazinyl]phenyl}-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-on  
 (Itraconazol), ( $\pm$ )-cis-1-Acetyl-4-{4-([2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy)phenyl}piperazin (Ketoconazol).

20 Bevorzugte Antimykotika natürlicher Herkunft sind Teebaumöl (*Melaleuca alternifolia*), Lavendelöl (*Lavandula officinalis chaix*) und Blattextrakt des Niembaumes (*Azadirachta indica*). Diese natürlichen Antimykotika können als einzelne Wirkstoffe oder als Kombination mehrerer solcher Wirkstoffe verwendet werden. Eine bevorzugte Wirkstoffkombination ist eine Mischung  
 25 von Lavendelöl, Teebaumöl und Niembaumblatt-Extrakt.

Bevorzugte Antiseptika, wie z.B. 1,1'-Hexamethylen-bis-[5-(*p*-chlorphenyl)-biguanid] (Chlorhexidin).

30 Bevorzugte Kortikosteroide sind 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid), 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -Dichloro-6 $\alpha$ -fluoro-21-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropylidendioxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Flucloronid),



- 7 -

- 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron (Fluocinolonacetonid),  
6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron-acetat (Fluocinonid),  
6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion  
(Fludroxycortid), 3-(2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-formyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-  
5 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxypregna-3,5-dien-20-on (Formocortal), 21-Chlor-9 $\alpha$ -  
fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion  
(Halcinonid), Triamcinolon-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonid (Triamcinolonacetonid).

Spezielle Beispiele für Kombinationen von Wirksubstanzen sind:

10

- Kombinationen von Kortikosteroiden mit Antimykotika, Antibiotika oder Antiseptika. Eine bevorzugte Kombination ist z.B. ( $\pm$ )-cis-1-Acetyl-4-{4-([2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy)phenyl}-piperazin (Ketoconazol) und 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ , 21-Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid).

15

- Kombinationen von Antimykotika synthetischer Herkunft mit Antimykotika natürlicher Herkunft. Eine bevorzugte Kombination ist bis-Phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolylmethan (Clotrimazol) mit Teebaumöl.

20

- Kombinationen von verschiedenen Antimykotika natürlicher Herkunft. Eine bevorzugte Kombination ist Lavendelöl, Teebaumöl und Niembaumblatt-Extrakt.

25

- Kombinationen von 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin) mit einem oder mehreren weiteren Nähr- und Aufbaustoffen, die aus den Gruppen der Aminosäuren, der Vitamine und der Mineralstoffen ausgewählt sind. Bevorzugte Kombinationen von 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin) mit einem oder mehreren Nähr- und Aufbaustoffen sind Kombinationen mit (S)-2,6-Diaminohexansäure (Lysin), (R)-2-Amino-3-mercaptopropionsäure (Cystein), Gelatine, Cis-2-(4-Carboxybutyl)-3,4-ureidotetrahydrothiophen (Biotin), ( $\pm$ )-2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramid (Panthenol), D(+)-

30

2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramid (Dexpanthenol) und anorganische oder organische Calcium-, Magnesium- oder Zinkverbindungen.

5 Mit L-Prolin wurde ein Aufbaustoff gefunden, der sich zum Nagelaufbau und zur Nagelpflege als besonders geeignet erwiesen hat. L-Prolin wurde bisher lediglich als fakultativer Bestandteil von kosmetischen Mitteln zur Nagelpflege erwähnt, die als wirksame Komponente eine sulfurierte Aminosäure oder ein Derivat der sulfurierten Aminosäure enthalten (EP-A-0 534 810).

10 Die oben genannten Substanzen werden nachfolgend mit dem entsprechenden, in obiger Aufzählung in Klammern gesetzten Trivialnamen bezeichnet.

Die als Carrier zu verwendenden C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester umfassen die Methyl-, Ethyl-,  
15 n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl-, sec.-Butyl, Isobutyl- und tert.-Butylester. Bei den Estern der mehrbasischen Säuren Äpfelsäure, Zitronensäure und Weinsäure können die in den Estergruppen enthaltenen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen gleich oder verschieden sein. In den vorgenannten mehrbasischen Säuren können alle Carboxylgruppen oder nur ein Teil der Carboxylgruppen verestert sein. Es  
20 kommen daher neben Äpfelsäure- und Weinsäuredi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylestern auch die entsprechenden Äpfelsäure- und Weinsäuremonoalkylester in Betracht. Von den C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylestern der Zitronensäure sind die entsprechenden Mono-, Di- und Trialkylester geeignet. Bevorzugte Ester sind die Ethylester. Weitere bevorzugte Ester sind die Isopropylester. Eine bevorzugte Einzelverbindung ist  
25 Milchsäureethylester. Weitere bevorzugte Einzelverbindung sind Äpfelsäurediethylester und Äpfelsäurediisopropylester.

Die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel können neben einer oder mehrerer Wirksubstanzen und einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylestern der  
30 Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier übliche physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Geeignete Hilfsstoffe dieser Art sind beispielsweise Terpene oder Terpene enthaltende Öle,

Alkohole, Ketone, Fettsäureester, Polyglykole, Tenside, Harnstoff, Antioxidantien und Komplexierungsmittel.

Geeignete Terpene sind acyclische, monocyclische und bicyclische Terpene sowie Öle, die diese Terpene enthalten. Beispiele für acyclische Terpene sind acyclische Terpenkohlenwasserstoffe, wie z.B. Myrcen, acyclische Terpenalkohole, wie z.B. Citronellol und Geraniol, sowie acyclische Terpenaldehyde und -ketone, wie z.B. Citral,  $\alpha$ -Jonon und  $\beta$ -Jonon. Beispiele für monocyclische Terpene sind monocyclische Terpenkohlenwasserstoffe, wie z.B.  $\alpha$ -Terpinen,  $\gamma$ -Terpinen und Limonen, monocyclische Terpenalkohole, wie z.B. Thymol, Menthol, Cineol und Carvacrol, sowie monocyclische Terpenketone, wie z.B. Menthon und Carvon. Beispiele für bicyclische Terpene sind Terpene aus der Carangruppe, wie z.B. Caron, Terpene aus der Pinangruppe, wie z.B.  $\alpha$ -Pinen und  $\beta$ -Pinen, sowie Terpene aus der Bornangruppe, wie z.B. Campher und Borneol. Besonders geeignete Terpene sind monocyclische Terpenalkohole, wie z.B. Thymol und Menthol. Beispiele für geeignete Öle, die Terpene enthalten, sind Pfefferminzöl, Cardamomenöl, Geraniumöl, Rosenöl, Thujaöl und Thymianöl. Besonders geeignete Öle sind Pfefferminzöl, Lavendelöl und Thymianöl.

Geeignete Alkohole sind verzweigte oder unverzweigte Alkohole mit 1 bis 3 Hydroxygruppen und 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Hydroxygruppen teilweise oder vollständig verethert und verestert sein können. Speziell geeignete Alkohole sind Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol (Isopropanol), 1,2-Propandiol (Propylenglykol), 2-Phenylethanol (Phenylethylalkohol), 1-Butanol (Butylalkohol), Ethylenglycolmonomethylether (Methoxyethanol), Ethylenglycolmonophenylether (Phenoxyethanol), 1,2,3-Trihydroxypropan (Glycerin), Ethylacetat, Butylacetat, Glycerindiaceat (Diacetin) und Glycerintriacetat (Triacetin).

Als geeignete Ketone kommen beispielsweise Aceton und Methylethylketon (2-Butanon) in Betracht.

- Als Fettsäureester sind Ester von gesättigten und ungesättigten, verzweigten und unverzweigten Fettsäuren mit 8 bis 21 Kohlenstoffatomen geeignet, wobei die Alkoholkomponente verzweigte und unverzweigte Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen umfasst. Speziell geeignete Fettsäureester sind
- 5 Tridecancarbonsäureisopropylester, Tetradecancarbonsäureisopropylester (Isopropylmyristat), Pentadecancarbonsäuremethylester und 9-Octadecensäureglycerinmonoester (Glycerinmonooleat).

Ein geeignetes Polyglykol ist beispielsweise Polyglykol 400.

10

- Geeignete Tenside sind beispielsweise nicht ionogene oberflächenaktive Substanzen. Speziell geeignete Tenside sind Partialfettsäureester des Sorbitans (Span), Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans (Tween), Fettsäureester des Polyoxyethylens (Myrj) und Fettalkoholether des
- 15 Polyoxyethylens (Brij).

Geeignete Antioxidantien sind beispielsweise Butylhydroxytoluol (BHT), Butyl-4-methoxyphenol (BHA), Tocopherole und Ascorbate.

- 20 Als Komplexmierungsmittel eignen sich beispielsweise Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) und Dinatrium-Ethylendiamintetraessigsäure ( $\text{Na}_2\text{-ETDA}$ ).

- Als erfindungsgemässe topisch anwendbare Mittel kommen zum Beispiel
- 25 Lösungen, Tinkturen, Emulsionen, Gele, Salben, Crèmes und Pasten in Betracht. Bevorzugte topische Darreichungsformen sind Lösungen.

- Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mitteln, welches dadurch gekennzeichnet ist,
- 30 dass man Milchsäureethylester und einen oder mehrere Hilfsstoffe homogen vermischt, anschliessend eine oder mehrere Wirksubstanzen in der Mischung unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen (maximal 80°C) löst und solange

- weiterrührt, bis eine homogene Wirkstofflösung entstanden ist. Die erhaltene Lösung wird bevorzugt direkt als solche zur topischen Applikation verwendet. Die Lösung kann aber auch unter Zugabe von weiteren physiologisch verträglichen Formulierungshilfsstoffen mittels konventionellen Lösungs-,
- 5 Misch- und Suspendierverfahren in eine andere topische Darreichungsform gebracht werden.

- Bevorzugt werden die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel in Form von Lösungen verwendet. Bevorzugte topisch anwendbare Mittel
- 10 enthalten gemäss vorliegender Erfindung
- |                       |   |
|-----------------------|---|
| 0,01 bis 20 Gew.-%    | einer oder mehrerer Wirksubstanzen,   |
| 1 bis 99,99 Gew.-%    | eines oder mehrerer C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Alkylester der<br>Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der<br>Zitronensäure und |
| 15 0 bis 98,99 Gew.-% | eines oder mehrerer physiologisch verträglicher<br>Hilfsstoffe.   |

- Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel zur Behandlung, Prävention, Nachbehandlung
- 20 oder unterstützenden Behandlung von Nagelerkrankungen und periungualen Erkrankungen sowie zur Nagelpflege. Ausserdem betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der erfindungsgemässen Mittel zur Behandlung von Pilzinfektionen von Hufen, Klauen und Krallen von Haus- und Nutztieren.

- 25 Topisch anwendbare Mittel enthaltend Antimykotika eignen sich beispielsweise für folgende Indikationen:
- Behandlung, Prävention und Nachbehandlung von Onychomykosis, verursacht durch Dermatophyten, Hefen oder Schimmelpilze oder Mischinfektionen
  - 30 - Behandlung, Prävention und Nachbehandlung von Nagelpilzinfektionen bei Patienten mit Psoriasis, Diabetes oder AIDS
  - Unterstützung der Behandlung von periungualen Nagelinfektionen, wie z.B. Candida paronychium.

Topisch anwendbare Mittel enthaltend Antibiotika eignen sich beispielsweise für folgende Indikationen:

- Unterstützung der Behandlung und/oder Prävention von Nagel- und periungualen Infektionen, verursacht durch Bakterien.

Topisch anwendbare Mittel enthaltend Antiseptika eignen sich beispielsweise für folgende Indikationen:

- Behandlung und Prävention von Nagel- und periungualen Infektionen, verursacht durch unspezifische oder nicht identifizierte Erreger.

Topisch anwendbare Mittel enthaltend Kortikosteroide oder Kombinationen von Kortikosteroiden mit Antimykotika, Antibiotika oder Antiseptika eignen sich beispielsweise für folgende Indikationen:

- Behandlung, Prävention, Nachbehandlung oder unterstützende Behandlung von Nagel-Psoriasis oder anderen entzündlichen Nagel- und periungualen Zuständen.

Die erfindungsgemässen pharmazeutischen, topisch anwendbaren Mittel eignen sich zur Behandlung von Nagelerkrankungen und periungualen Erkrankungen an Zehen- und Fingernägeln, sowie zur Behandlung von Erkrankungen der Hufe, Klauen und Krallen von Haus- und Nutztieren. Die Applikationsfrequenz der pharmazeutischen Mittel richtet sich nach dem Ausmass und der Lokalisation der Erkrankung. Im allgemeinen genügt eine ein- bis dreimalige Anwendung pro Tag. Die Lösung wird hierbei direkt auf den kranken Nagel bzw. den Huf, die Klaue oder die Kralle und bei Bedarf auf die ebenfalls betroffenen umliegenden Hautbezirke aufgetragen. Die Therapie sollte nach Symptombefreiheit noch etwa zwei Wochen weitergeführt werden, um einen Rückfall zu verhindern.

30

Die erfindungsgemässen kosmetischen, topisch anwendbaren Mittel, enthaltend einen oder mehrere Nähr- und Aufbaustoffe, eignen sich zur Nagelpflege, wie zum Beispiel bei Nagelatrophien an Zehen- und

Fingernägeln. Nagelatrophien beinhalten beispielsweise brüchige, spröde und dünne Nägel sowie punktförmige oder streifige weisse Flecken. Die Zubereitung wird auf den oder die kosmetisch unschönen Nägel und bei Bedarf auch auf umliegende Hautbezirke aufgetragen. Die Applikationsfrequenz der Zubereitung richtet sich nach dem Ausmass und der Lokalisation der Atrophie. Im allgemeinen genügt eine ein-zweimalige Anwendung pro Tag.

Die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel haben den Vorteil, dass sie den erkrankten Nagel mitsamt den Wirksubstanzen innerhalb von wenigen Tagen durchdringen und im Nagelbett und an der Nagelwurzel ihre Wirkung entfalten können. Durch den rascheren Wirkungseintritt und die bessere Penetration ist die Behandlung von Nagelkrankheiten in der Regel nach etwa zwei bis drei Monaten abgeschlossen. Dadurch wird die Patienten-Compliance deutlich verbessert, da die bei anderen Behandlungsmethoden erforderliche lange Behandlungsdauer wesentlich verkürzt wird. Bei erkrankter Haut, insbesondere bei periungualen Hautbezirken, tritt der Heilungsprozess beziehungsweise der Pflegeeffekt rascher ein, da der Wirkstoff effizient und schnell in die Haut eindringt. Die Nagelpflege sollte in der Regel einen Monat lang durchgeführt werden. Zur Erhaltung der gesunden Nagelsubstanz kann das Nagelpflegeprodukt auch über einen längeren Zeitraum angewendet werden.

Die vorliegende Erfindung wird durch folgende Beispiele veranschaulicht:

Beispiel 1: Clotrimazol-Lösung 1 %

Milchsäureethylester	20,0 ml
Harnstoff	2,0 g
Clotrimazol	1,0 g
Milchsäureethylester	ad 100,0 ml

Harnstoff wird in 20 ml Milchsäureethylester unter Rühren und Erwärmen (ca. 50°C) in einem 100 ml-Messkolben gelöst. Clotrimazol wird unter Rühren zur

obigen Lösung gegeben, danach wird mit Milchsäureethylester auf 100 ml aufgefüllt. Es wird weitergerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 2: Clotrimazol-Teebaumöl-Lösung 1 % + 10 %

5		
	Milchsäureethylester	20,0 ml
	Harnstoff	2,0 g
	Clotrimazol	1,0 g
	Teebaumöl	10,0 g
10	Milchsäureethylester	ad 100,0 ml

Harnstoff wird in 20 ml Milchsäureethylester unter Rühren und Erwärmen (ca. 50°C) in einem 100 ml-Messkolben gelöst. Anschliessend werden Clotrimazol und Teebaumöl unter Rühren zur obigen Lösung gegeben und mit Milchsäureethylester auf 100 ml aufgefüllt. Es wird solange weitergerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 3: Teebaumöl-Lösung 30 %

20	Milchsäureethylester	44,0 g
	Teebaumöl	30,0 g
	Lavendelöl	6,0 g
	Propylenglykol	20,0 g

25 Alle Substanzen werden in ein Becherglas eingewogen und solange gerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 4: Niemextrakt-Teebaumöl-Lösung 12 %

30		
	Niemextrakt	2,0 g
	Propylenglycol	20,0 g
	Milchsäureethylester	63,0 g



- 15 -

Teebaumöl	10,0 g
Lavendelöl	5,0 g

- 5 Niemextrakt wird in Propylenglykol unter Rühren gelöst. Anschliessend werden die restlichen Substanzen beigelegt. Die Mischung wird solange weitergerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 5: Prolin-Lösung 1,5 %

10	L-Prolin	1,5 g
	Propylenglycol	65,0 g
	Milchsäureethylester	33,5 g

- 15 L-Prolin wird in Propylenglykol unter Rühren und Erwärmen gelöst. Anschliessend wird Milchsäureethylester beigelegt und solange weitergerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 6

20	L-Prolin	2,0 g
	Äpfelsäurediäthylester	98,0 g

- 25 L-Prolin wird unter Rühren in Äpfelsäurediethylester eingebracht und bis zur vollständigen Auflösung nachgerührt.

Beispiel 7

- 30 In der folgenden Tabelle sind weitere erfindungsgemässe Zusammensetzungen angegeben, die unter Verwendung von jeweils 50,0 g eines erfindungsgemäss als Carrier zu verwendenden Hydroxycarbonsäure- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylesters und jeweils 1,0 g Wirkstoff erhalten werden. Zur Herstellung der Zusammensetzungen wurde jeweils der Wirkstoff unter Rühren bei Raumtemperatur oder mässig erhöhter Temperatur (~ 30°C - 50°C) in den

Hydroxycarbonsäureester eingetragen. Je nach Wirkstoff entsteht nach 1-5-stündigem Nachrühren eine klare, unmittelbar gebrauchsfertige Lösung.

Wirkstoff	Hydroxycarbonsäureester
Clotrimazol	Milchsäureethylester
Isoconazol	Milchsäureethylester
Ketoconazol	Milchsäureethylester
Itraconazol	Milchsäureethylester
Clotrimazol	Zitronensäuretriethylester
Isoconazol	Zitronensäuretriethylester
Ketoconazol	Zitronensäuretriethylester
Itraconazol	Zitronensäuretriethylester
Clotrimazol	Äpfelsäurediisopropylester
Isoconazol	Äpfelsäurediisopropylester
Ketoconazol	Äpfelsäurediisopropylester
Itraconazol	Äpfelsäurediisopropylester

#### 5 Beispiel 8

- In der folgenden Tabelle sind weitere erfindungsgemässe Zusammensetzungen angegeben, die unter Verwendung von jeweils 88,0 g eines erfindungsgemäss zu als Carrier zu verwendenden Hydroxycarbonsäure-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylesters und 12,0 g einer aus 5 g Lavendelöl, 5 g Teebaumöl und 2 g
- 10 Niembaumblatt-Extrakt bestehenden Wirkstoffkombination erhalten werden. Die Zusammensetzungen wurden durch Einrühren der Wirkstoffkombination in den jeweils verwendeten Hydroxycarbonsäureester bei Raumtemperatur hergestellt. Die so erhaltene Zusammensetzung ist unmittelbar gebrauchsfertig.

Wirkstoff	Hydroxycarbonsäureester
Lavendelöl/Teebaumöl/Niembaumblatt-Extrakt	Milchsäureethylester
Lavendelöl/Teebaumöl/Niembaumblatt-Extrakt	Zitronensäuretriethylester
Lavendelöl/Teebaumöl/Niembaumblatt-Extrakt	Äpfelsäurediisopropylester

**Patentansprüche**

1. Wasserfreie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege, enthaltend
  - a) eine oder mehrere Wirksubstanzen,
  - b) einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und
  - c) gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.
2. Topisch anwendbares Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Ethylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier enthält.
3. Topisch anwendbares Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Isopropylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier enthält.
4. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es Milchsäureethylester als Carrier enthält.
5. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass es Äpfelsäurediisopropylester als Carrier enthält.
6. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer aus der aus Antimykotika synthetischer und natürlicher Herkunft, Antibiotika, Antiseptika, Kortikosteroiden und Nähr- und Aufbaustoffen bestehenden Gruppe ausgewählten Wirksubstanzen.
7. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antimykotischer Wirksubstanzen, die aus (±)-cis-2,6-Dimethyl-4-[2-methyl-

3-(*p*-*tert*-pentyl-phenyl)propyl)morpholin (Amorolfin), Amphotericin, 6-Cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)pyridinon (Ciclopirox), Bis-phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolylmethan (Clotrimazol), 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorbenzyloxy)-ethyl]-imidazol (Econazol), 2,4-Difluor- $\alpha,\alpha$ -bis(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzylalkohol (Fluconazol), 5-Fluorcytosin (Flucytosin),  
 5 7-Chlor-trimethoxy-methylspiro-[benzofuran-cyclohexen]-dion (Griseofulvin), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,6-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), ( $\pm$ )-1-*sec*-Butyl-4-{4-[4-(4-{[(2R\*,4S\*)-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}-phenyl)-1-piperazinyl]phenyl}-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-on (Itraconazol), ( $\pm$ )-cis-1-Acetyl-4-{4-[(2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}phenyl}piperazin (Ketoconazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,4-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Miconazol), (*E*)-*N*-Cinnamyl-*N*-methyl-1-naphthylmethylamin (Naftifin), Nystatin, (*E*)-*N*-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-*N*-methyl-1-naphthylmethylamin (Terbinafin), 1[2-{(2-Chlor-3-thienyl)methoxy}-2-(2,4-dichlorphenyl)ethyl]-1H-imidazol (Tioconazol),  
 10 O-2-Naphthyl-*N*-methyl-*N*-(3-tolyl)-thiocarbamat (Tolnaftat) und  $\alpha$ -(2,4-Difluorophenyl)-5-fluoro- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-pyrimidinethanol (Voriconazol) ausgewählt sind.

20

8. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antibakterieller oder antimykotischer Wirksubstanzen, die aus Teebaumöl, Lavendelöl, Thujaöl und Blattextrakt des Niembaumes ausgewählt sind.

25

9. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antibiotischer Wirksubstanzen, die aus  $\alpha$ -Amino-4-hydroxybenzylpenicillin (Amoxicillin), D-(-)- $\alpha$ -Aminobenzylpenicillin (Ampicillin), 3,3-Dimethyl-7-oxo-6-phenylacetamido-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]-heptan-2-carbonsäure (Benzylpenicillin), Benzylpenicillin-Benzathin, 3-Chloro-7-D(2-phenylglycinamido)-cephalosporansäure (Cefaclor), 7 $\beta$ -[D-2-Amino-(4-
- 30

hydroxyphenyl)-acetylamino]-3-methyl-cephalosporansäure (Cefadroxil), Amino-phenylacetamido-methyl-cephalosporansäure (Cefalexin), D(-)-threo-2-dichloracetamido-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propandiol (Chloramphenicol), 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazin-yl)-3-chinolincarbonsäure (Ciprofloxacin), (Z)-(2R,5R)-3-(2-Hydroxyethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure (Clavulan-säure), 7-Chlor-7-desoxy-lincomycin (Clindamycin), 6-Desoxy-5-hydroxy-tetracyclin (Doxycyclin), 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Enoxacin), Erythromycin, 3-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolyl-penicillin (Flucloxacillin), Kanamycin, 10 Lincomycin, 7-Dimethylamino-6-desoxy-6-desmethyltetracyclin (Minocyclin), 6-(2-ethoxy-1-naphthamido)-penicillin (Nafcillin), 1-Ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Nalidixinsäure), Neomycin, 1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarboxyl-säure (Norfloxacin), (±)-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure (Ofloxacin), 6-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolcarboxamido)penicillansäure (Oxacillin), 6-Phenoxyacetylamino-penicillansäure (Phenoxymethylpenicillin) und 4-Dimethylamino-octahydro-pentahydroxy-1,11-dioxo-6-methyl-naphtacen-2-carbamid (Tetracyclin) ausgewählt sind.

10. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antiseptischer Wirksubstanzen, die aus Alkylbenzyltrimethylammoniumchlorid (Benzalkoniumchlorid), N-Benzyl-N,N-dimethyl-2-{2-[p-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenoxy]-ethoxy}-ethylammoniumhydroxid (Benzethoniumchlorid), Cetyltrimethylammoniumhydroxid (Cetrimoniumbromid), 1,1'-Hexamethylen-bis-[5-(p-chlorphenyl)-biguanid] (Chlorhexidin), N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dekamethylen-bis-(4-aminochinaldiniumhydroxid) (Dequaliniumchlorid), N-(4-Chlorphenyl)-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff (Triclocarban) und 5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)phenol (Triclosan) ausgewählt sind.

11. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Wirkstoffgehalt an einem oder mehreren  
Kortikosteroiden, die aus 9 $\alpha$ -Chlor-16 $\beta$ -methylprednisolon  
(Beclomethason), 9-Fluor-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-  
3,20-dion (Betamethason), 21-Chlor-9-fluor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-  
1,4-pregnadien-3,20-dion (Clobetasol), 17,21-Dihydroxy-pregn-4-en-  
3,11,20-trion (Cortison), 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-  
3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid),  
9-Fluor-11 $\beta$ -17,21-trihydroxy-16 $\alpha$ -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (Dexa-  
methason), 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -Dichloro-6 $\alpha$ -fluoro-21-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropyliden-  
dioxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Flucloronid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -iso-  
propylidendioxy-corticosteron (Fluocinolonacetonid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-  
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron-acetat (Fluocinonid), 6 $\alpha$ -Fluor-  
11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion  
(Fludroxycortid), 3-(2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-formyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-  
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxypregna-3,5-dien-20-on (Formocortal), 21-Chlor-  
9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion  
(Halcinonid), 17 $\alpha$ -Hydroxycorticosteron (Hydrocortison), 11 $\beta$ ,17,21-Trihy-  
droxy-6 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Methylprednisolon), 11 $\beta$ ,17,21-  
Trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Prednisolon), 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-  
pregna-1,4-dien-3,11,20-trion (Prednison), 9-Fluor-16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon  
(Triamcinolon) und Triamcinolon-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonid (Triamcinolonacetonid)  
ausgewählt sind.
12. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Gehalt an dem Nähr- und Aufbaustoff L-Prolin.
13. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Gehalt an L-Prolin in Kombination mit einem  
oder mehreren weiteren Nähr- und Aufbaustoffen, ausgewählt aus der  
Gruppe der Aminosäuren, den Vitaminen und den Mineralstoffen.

14. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Gehalt an L-Prolin in Kombination mit einem  
oder mehreren Nähr- und Aufbaustoffen, ausgewählt aus Lysin, Cystein,  
Gelatine, Biotin, Panthenol, Dexpanthenol und anorganischen oder  
5 organischen Calcium-, Magnesium- oder Zinkverbindungen.
15. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Hilfsstoffen,  
die aus der aus Terpenen oder Terpene enthaltenden Ölen, Alkoholen,  
10 Ketonen, Fettsäureestern, Polyglykolen, Tensiden, Harnstoff,  
Antioxidantien und Komplexierungsmitteln bestehenden Gruppe  
ausgewählt sind.
16. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1-15, dadurch  
15 gekennzeichnet, dass 0,01 bis 20 Gewichtsprozent an einer oder mehrerer  
Wirksubstanzen, 1 bis 99,99 Gewichtsprozent an C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der  
Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure und 0  
bis 98,99 Gewichtsprozent Hilfsstoffe enthalten sind.
- 20 17. Verfahren zur Herstellung von topisch anwendbaren Mitteln gemäss einem  
der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass man einen oder  
mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure  
oder der Zitronensäure und gewünschtenfalls einen oder mehrere  
Hilfsstoffe homogen vermischt, danach eine oder mehrere Wirksubstanzen  
25 in der Mischung unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen löst und  
solange weiterrührt bis eine homogene Lösung entstanden ist.
18. Verfahren zur Herstellung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss  
einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass man die Lösung  
30 nach Anspruch 16 unter Zugabe von physiologisch verträglichen  
Formulierungshilfsstoffen nach üblichen Verfahren zu topischen  
Darreichungsformen weiterverarbeitet.

19. Verwendung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss einem der Ansprüche 1-11 und 15-16 zur Behandlung, Prävention, Nachbehandlung oder unterstützenden Behandlung von Nagelerkrankungen und periungualen Erkrankungen.
- 5
20. Verwendung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss einem der Ansprüche 1-6 und 12-16 zur Nagelpflege.
- 10
21. Verwendung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss einem der Ansprüche 1-11 und 15-16 zur Behandlung von Pilzinfektionen der Hufe, Klauen und Krallen von Haus- und Nutztieren.